



Glutamat und Neurotoxizität

EINE PRESENTATION VON JAN MANDELKOW

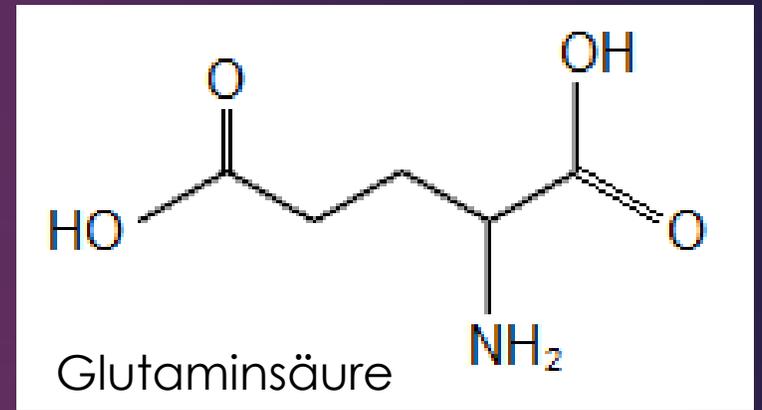
WS 2016/2017

Gliederung

- ▶ Was ist Glutamat?
- ▶ Glutamat Rezeptoren
- ▶ Glutamat-Neurotoxizität
- ▶ Therapieansätze

Was ist Glutamat?

- ▶ Alle Ester und Salze der Glutaminsäure werden Glutamat genannt (u.a. Mononatriumglutamat)
- ▶ Glutamate ist der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter im Zentralnervensystem von Wirbeltieren



Glutamatrezeptoren im Gehirn

- ▶ Zwei Rezeptortypen:
 - ▶ Ionotrope Glutamat-Rezeptoren
 - ▶ Metabotrope Glutamat-Rezeptoren

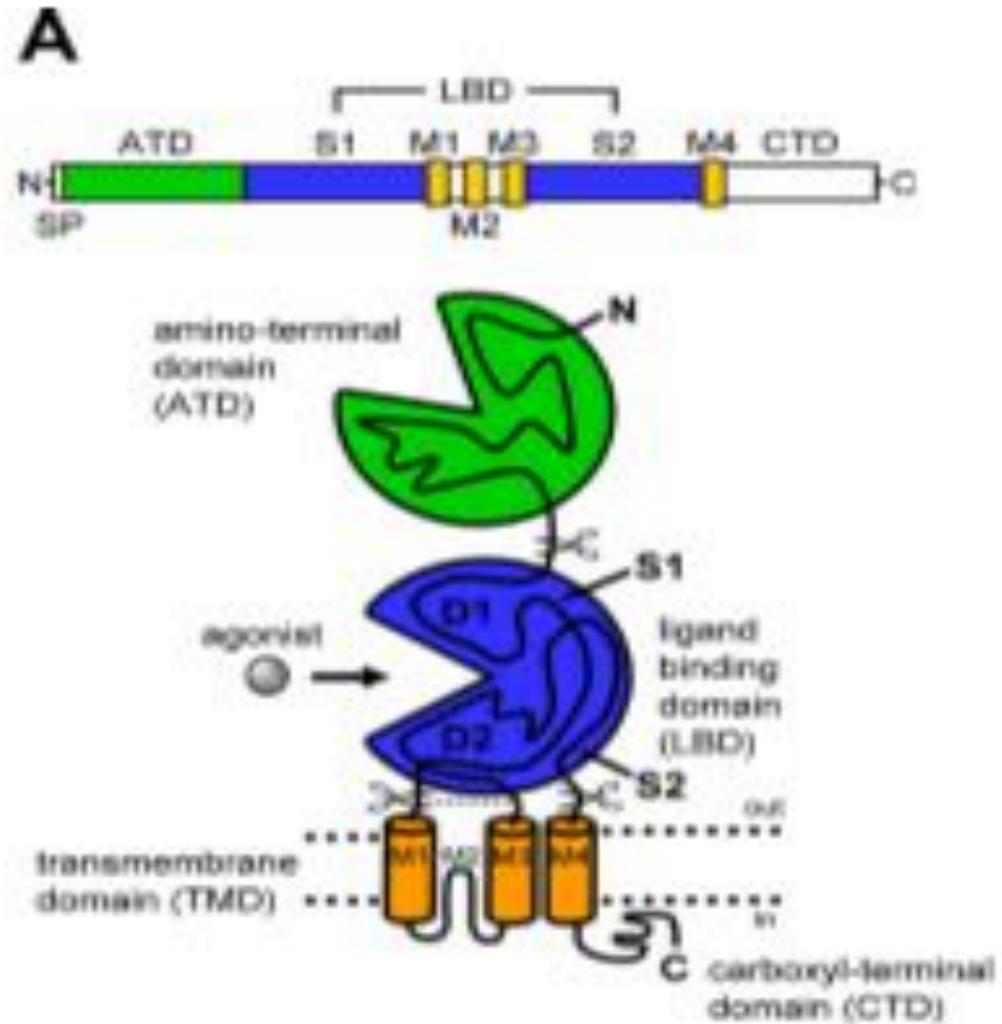
Ionotrope Glutamatrezeptoren (iGluR)

► Drei Rezeptortypen:

(Tetra und Pentamere, welche Kalium-, Natrium- und Calcium Ionen leiten (K^+ , Na^+ , Ca^{2+}))

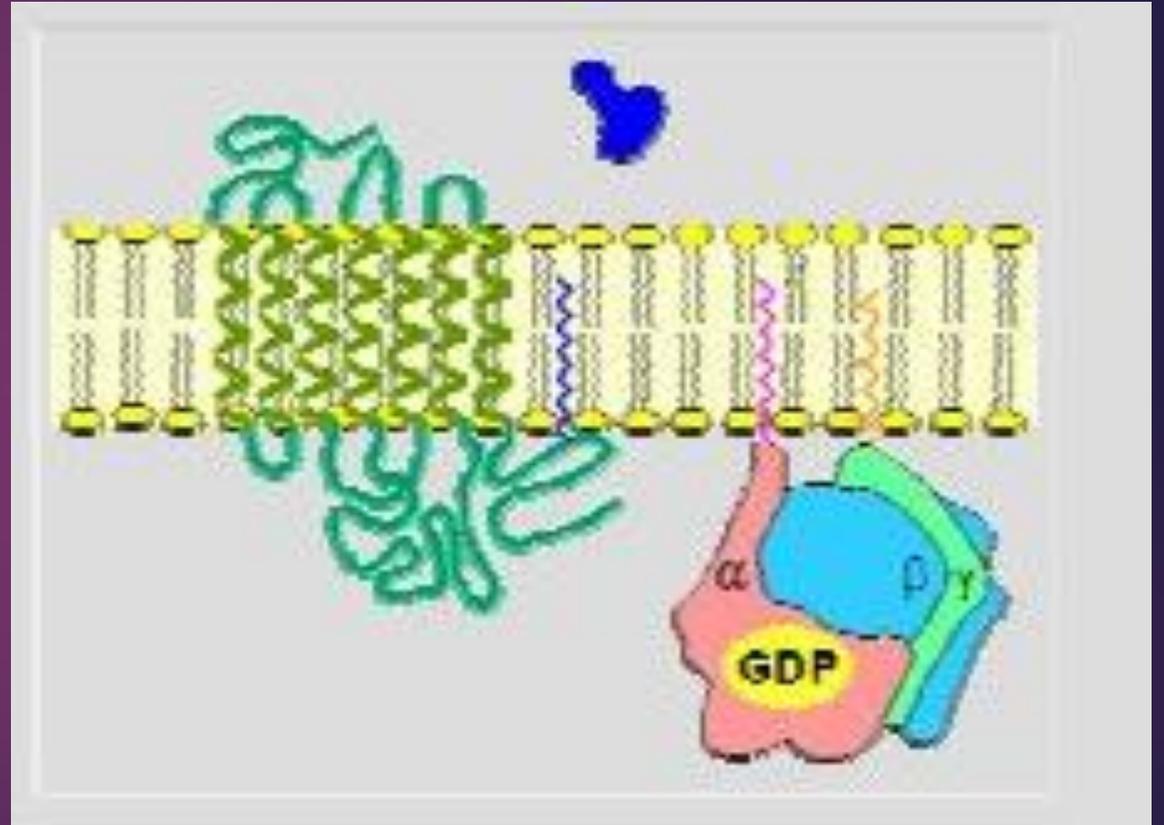
NMDA	NR1 NR2A - D	Coincidence Detection Development
AMPA	GluR1 - 4 or GluRA - D	Neurotransmission Plasticity Mechanisms
Kainate	GluR5 - 7 KA1, KA2	Neuromodulation

iGluR Aufbau



Metabotrope Glutamat-Rezeptoren

- ▶ Nur 8 bekannte Rezeptoren
- ▶ G-Protein gekoppelt
- ▶ Glutamat bindet an N-terminale Domäne



Glutamat-Neurotoxizität- Exzitotoxizität

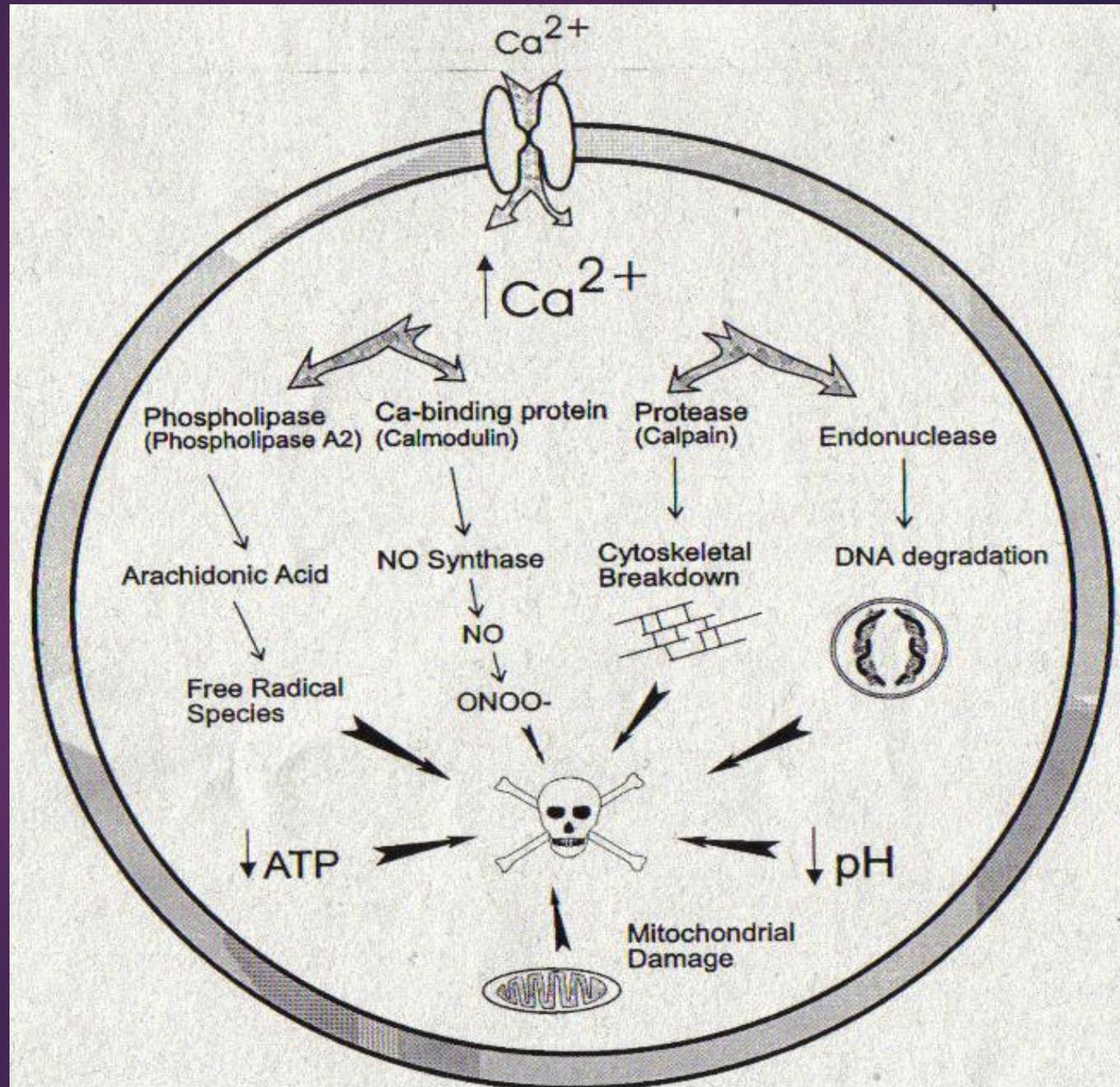
- ▶ Glutamat wirkt durch in hoher Konzentration neurotoxisch
 - ▶ Natrium Einstrom wird verstärkt → Zelle schwillt an
 - ▶ Calcium Einstrom wird verstärkt
 - Zahlreiche zelluläre Antworten werden aktiviert
 - Zellschäden und Zelltod
 - ROS Produktion (Sauerstoffradikale)

Calcium

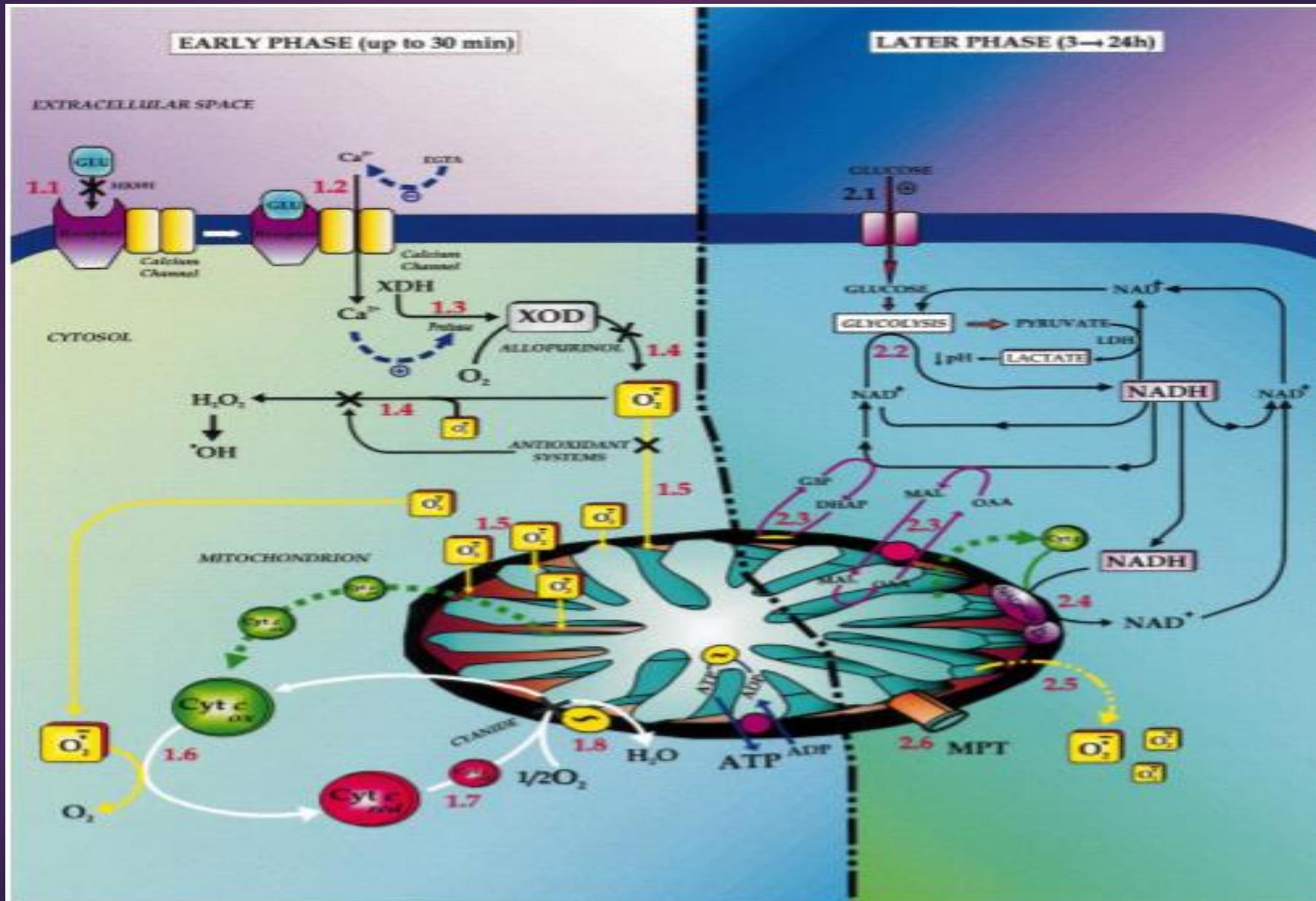
- ▶ Sekundärer Botenstoff
- ▶ Zahlreiche Prozesse werden reguliert
 - ▶ Genexpression
 - ▶ Apoptose
 - ▶ Etc.

→ Calcium Haushalt muss reguliert werden

Calcium führt zum Zelltod!



Glutamat Neurotoxizität



Atlante, A., et al. (2001).

Ursachen für erhöhte Glutamatkonzentration

- ▶ Mechanische Schädigung des Gehirns
 - ▶ Schlaganfall
- ▶ Störung der Gehirndurchblutung

Glutamat in Lebensmittel, ist keine Ursache?

- ▶ Durch die Blut-Hirnschranke kann Glutamat nicht ins Gehirn gelangen

(Wenn diese nicht eingeschränkt ist)

Therapieansätze

- ▶ Rezeptor-Antagonisten
 - Ionenkanäle deaktivieren

- ▶ Antioxidantien
 - fangen ROS ab

Quellen

- ▶ Traynelis, S. F., et al. (2010). "Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function." Pharmacol Rev **62**(3): 405-496.
- ▶ Bowie, D. (2008). "Ionotropic glutamate receptors & CNS disorders." CNS Neurol Disord Drug Targets **7**(2): 129-143.
- ▶ <http://www.bris.ac.uk/Depts/Synaptic/info/glutamate.html>
- ▶ Sattler, R. and M. Tymianski (2000). "Molecular mechanisms of calcium-dependent excitotoxicity." J Mol Med (Berl) **78**(1): 3-13.
- ▶ Atlante, A., et al. (2001). "Glutamate neurotoxicity, oxidative stress and mitochondria." FEBS Lett **497**(1): 1-5.